

## 5 Kosmetische Zusammensetzung zur Unterstützung des Sauerstofftransports in die Haut

Die Erfindung betrifft eine kosmetische Zusammensetzung zur Unterstützung des Sauerstofftransports in die Haut mit Vesikeln als Träger für den Sauerstofftransport..

- 10 Der Begriff "kosmetische" Zusammensetzung umfasst im Sinne der vorliegenden Erfindung auch "pharmazeutische" Zusammensetzungen, d. h. Zusammensetzungen, die unter Arzneimittelrecht fallen.

Molekularer Sauerstoff spielt eine wichtige Rolle bei der Bereitstellung von Energie für eine Vielzahl von Prozessen, die in den Zellen höherer Organismen stattfinden. Nach der Aufnahme von Sauerstoff, z.B. über die Lungen, wird Sauerstoff an die Erythrozyten gebunden und über arterielle Blutgefäße und kleine Kapillargefäße durch den Körper an ihren Zielort transportiert. Dort wird der Sauerstoff an das Gewebe abgegeben und über die Atmungskette in den Mitochondrien unter Erhalt von Energie umgesetzt. Auch durch die Haut (transkutan) wird Sauerstoff aufgenommen und zu darunterliegenden Geweben transportiert. Beim Menschen wird häufig ab einem Alter von etwa 20 Jahren eine Abnahme des transkutanen Sauerstoffdrucks beobachtet. Diese örtliche Abnahme des Sauerstoffdrucks geht mit einem verminderten Austausch zwischen Wasser im Blutplasma und dem extrazellulären Fluid einher, wobei das subkutane Gewebe an Feuchtigkeit verliert und verminderte Mengen an Nährstoffen erhält. Die Diffusionskapazität der Kapillaren in diesem Bereich nimmt ab.

25 Dieser Sauerstoffmangel kann dazu führen, daß die Haut, insbesondere die Gesichtshaut, ihr junges und gesundes Erscheinungsbild verliert. Man spricht von frühzeitigem Altern der Gesichtshaut, was mit erhöhter Faltenbildung einhergeht. Die kosmetische Industrie bietet eine Vielzahl von Präparaten an, die einer solchen frühzeitigen Hautalterung und Faltenbildung entgegenwirken sollen. Einige dieser Präparate sollen neben einer feuchtigkeitsspendenden Wirkung molekularen Sauerstoff in das Unterhautgewebe transportieren und damit die mit höherem Alter zunehmende Unterversorgung dieses Gewebes mit Sauerstoff ausgleichen. Die verschiedenen auf dem Markt erhältlichen Präparate zeigen dabei eine mehr oder weniger zufriedenstellende Wirkung.

35 Die Verwendung von Fluorcarbonen als sauerstoffbindende Mittel in kosmetischen und medizinischen Präparaten ist bekannt. Die US-A-4,366,169 beschreibt die Verwendung von Fluorcarbonen zur Behandlung von Hautverletzungen und Wunden, insbesondere von Verbrennungen, wobei das Sauerstoff enthaltende Fluorcarbon entweder direkt oder als Emulsion auf die Haut, auf entsprechende Verbände oder ähnliche Mittel gebracht wird. Die US-A-4,569,784 beschreibt die Herstellung eines Gels mit Gastransporteigenschaften für die Anwendung auf der Haut. Das Verfahren besteht

40

- 2 -

darin, daß eine mit Wasser nicht mischbare organische Flüssigkeit, z.B. ein Fluorcarbon, in Gegenwart eines Emulgators emuliert wird. Daran schließt sich ein Konzentrierungsprozeß an, der zur Bildung einer Gel-Phase führt. In dem darauffolgenden Schritt wird die Trennung der klaren Flüssigkeit von dem pastösen Feststoff (Gel-Phase) durch Dekantieren, Filtrieren oder Verdampfen bewirkt.

- 5 Das Gel wird in geeigneten Formulierungen auf der Haut angewendet und wirkt, ohne jedoch das Stratum Corneum der Haut zu durchdringen. Die EP-A-296 661 beschreibt ein Fluorcarbon enthaltendes Einphasensystem, das als isotrope oder anisotrope Formulierung im kosmetischen Bereich und auch als Dermatikum als Sauerstofftransporteur wirken kann. Dabei werden Fluorcarbone mit einer maximalen Konzentration von 50% mit perfluorierten Emulgatoren vom Alkansulfonsäureamid-
- 10 Typ in Gegenwart eines aliphatischen Alkohols als Hilfsemulgator in Wasser emulgiert. Die WO-A-8908459 beschreibt eine Perfluorcarbonemulsion mit Phospholipidvesikeln als Blutersatzstoff, bei die Phospholipidmonomere polymerisiert werden. Die WO-A-9100110 offenbart Fluorcarbonemulsionen mit Phospholipiden, bei denen das Phospholipid gesättigte Kohlenstoffbindungen hat. Aus der WO-A-9206676 sind mit Öl gefüllte Vesikel aus Phospholipiden bekannt, deren Struktur der üblichen Vesikelstruktur entspricht. Die EP-A-0 647 131 beschreibt ein Dermatikum für den Sauerstoff-
- 15 transport in der Haut, das asymmetrische lamellare Aggregate enthält, bestehend aus Phospholipiden mit einem Phosphatidylcholingehalt von 30-99 Gew.-% und mit Sauerstoff beladenem Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch, wobei die Aggregate eine Hautpenetration in Abhängigkeit von der kritischen Löslichkeitstemperatur in n-Hexan der ausgewählten Fluorcarbone oder Fluorcarbongemische haben.
- 20

- Die meisten der bekannten Zusammensetzungen, soweit sie für den Transport von molekularem Sauerstoff in die Haut vorgesehen sind, haben den Nachteil, daß sie nicht in der Lage sind, das Stratum Corneum der Haut und die Epidermis zu überwinden und den molekularen Sauerstoff in das
- 25 daran angrenzende Gewebe in ausreichender Menge zu transportieren.

- Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, diesen Nachteil der aus dem Stand der Technik bekannten Zusammensetzungen zu überwinden und eine kosmetische Zusammensetzung bereitzustellen, die den Transport von molekularem Sauerstoff in die Haut, durch das Stratum
- 30 Corneum der Haut und die Epidermis und bis in das angrenzende Gewebe unterstützt und dadurch die Sauerstoffkonzentration in dem Gewebe erhöht und Stoffwechselvorgänge aktiviert.

- Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch eine kosmetische Zusammensetzung der eingangs genannten Art gelöst, die 1 bis 50 Gew.-% membranbildende Sphingolipide und/oder Galactolipide
- 35 und 5 bis 50 Gew.-% mit Sauerstoff beladenes Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch enthält.

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß die Verwendung von membranbildenden Sphingolipiden und/oder Galactolipiden als Transportvesikel bzw. zur Bildung von Transportvesikeln für mit Sauerstoff beladenes Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch einen ausgezeichneten und gegenüber

- 3 -

bekannten Transportsystemen überragenden Sauerstofftransport durch das Stratum Comeum der Haut und die Epidermis liefert.

5 Sphingolipide sind komplexe Lipide mit Sphingosin oder einer ähnlichen Base als Grundgerüst. Sie sind wichtige Membrankomponenten pflanzlicher und tierischer Zellen und enthalten drei charakteristische Komponenten: ein Molekül Fettsäure, ein Molekül Sphingosin oder Sphingosin-Derivat und eine polare (Kopf-) Gruppe, die manchmal sehr groß und komplex sein kann. Sphingosin ist einer von etwa 30 langkettigen Aminoalkoholen, die in den Sphingolipiden verschiedener Arten gefunden worden sind. In Säugetieren sind Sphingosin (4-Sphingenin) und Dihydrosphingosin (Sphinganin) 10 die häufigsten Basen der Sphingolipide, in höheren Pflanzen und Hefen Phytosphingosin (4-Hydroxysphinganin) und in marinen Evertebraten doppelt ungesättigte Basen wie 4,8-Sphingadien. Die Sphingosin-Base ist über eine Amidbindung ihrer Aminogruppe mit einer langen gesättigten oder einfach ungesättigten Fettsäure mit 18 bis 26 Kohlenstoffatomen verknüpft. Diese Verbindung, die zwei unpolare Ketten enthält, ist das Ceramid, die charakteristische Grundstruktur aller Sphingolipide. 15 Soweit es nicht ausdrücklich anders angegeben ist, wird im Sinne dieser Anmeldung der Begriff Ceramid gleichbedeutend mit dem Begriff Sphingolipid verwendet.

Die verschiedenen Derivate der Sphingolipide bzw. Ceramide lassen sich weiter in Gruppen nach ihrem Vorkommen und ihren chemisch strukturellen Merkmalen unterteilen. Die häufigsten Sphingolipide in den Geweben höherer Tiere sind die Sphingomyeline, die als polare Gruppen Phosphoryl- 20 ethanolamin oder Phosphorylcholin enthalten. Sie sind Zwitterionen bei pH 7.

Eine zweite Gruppe von Sphingolipiden enthält einen oder mehrere Neutralzucker als polare Gruppe; sie haben daher keine elektrische Ladung und werden daher als neutrale Glycosphingolipide 25 bezeichnet. Die Cerebroside sind die einfachsten Vertreter dieser Gruppe, sie haben als polare Gruppe nur ein Monosaccharid in  $\beta$ -glycosidischer Bindung an ihrer Hydroxyl-Gruppe. In den Cerebroside des Gehirns und des Nervensystems kommt D-Galactose vor, sie werden deshalb Galactocerebroside genannt. Cerebroside sind auch in geringen Mengen in nicht-neutralen Geweben vorhanden; hier enthalten Sie meist D-Glucose und werden deshalb Glucocerebroside genannt. Als 30 Sulfatide bezeichnet man Sulfatester der Galactocerebroside, die auch im Hirngewebe vorkommen. Cerebroside und Sulfatide enthalten Fettsäuren mit 22 bis 26 Kohlenstoffatomen. Eine verbreitete Fettsäure in Cerebroside ist die Cerebronsäure.

Neutrale Glycosphingolipide mit einem Disaccharid werden als Dihexoside bezeichnet. Tri- und Tetrahexoside sind ebenfalls bekannt. In diesen Glycosphingolipiden kommen als Zucker D-Glucose, 35 D-Galactose, N-Acetyl-D-glucosamin und N-Acetyl-D-galactosamin vor. Neutrale Glycosphingolipide sind wichtige Bestandteile der Zelloberflächen in tierischen Geweben. Ihr unpolarer Teil ist in der Lipid-Doppelschicht der Membran verankert, während der polare Teil aus der Oberfläche herausragt.

Eine dritte Gruppe der Sphingolipide sind die sauren Glycosphingolipide, die als Ganglioside bezeichnet werden. Sie enthalten in ihrem Oligosaccharidteil eine oder mehrere Sialinsäuren. Ganglioside kommen besonders in der grauen Hirnsubstanz vor.

5

Galactolipide sind hauptsächlich in Pflanzen vorkommende Membranlipide. MGDG (Monogalactosyldiacylglycerol) und DGDG (Digalactosyldiacylglycerol) sind die meist verbreiteten Galactolipide in höheren Pflanzen. Sie kommen vor allem in Plastiden vor und akkumulieren insbesondere in den Thylakoiden der Chloroplasten.

10

Die erfindungsgemäß verwendeten Vesikel unterscheiden sich ausdrücklich von den ebenfalls in der Kosmetik eingesetzten Liposomen aus Phospholipiden, die hohe Mengen an Phosphatidylcholin enthalten. Phospholipide sind Bestandteil der Zellmembran. Liposome aus Phospholipiden werden daher regelmäßig in Kosmetika als Vesikel für den Transport verschiedener Wirksubstanzen in die Zellen eingesetzt. Es hat sich nun jedoch überraschend herausgestellt, dass die in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung verwendeten Vesikel aus Sphingolipiden und/oder Galactolipiden für den Transport von Wirksubstanzen durch die Haut besser geeignet sind als die bekannten Liposomen aus Phospholipiden. Insbesondere bewirken sie einen effektiveren Transport durch die Hornschicht (Stratum Corneum) und in tiefere Hautschichten hinein als dies mit den bekannten Liposomen erreicht wird. Da es sich bei den erfindungsgemäß verwendeten Lipiden um solche handelt, die auch natürlich im Stratum Corneum vorkommen bzw. diesen darin natürlich vorkommenden Lipiden ähnlich sind, bewirkt die Verwendung dieser Lipide beim Auftragen der erfindungsgemäßen kosmetischen Zusammensetzung auf die Haut gleichzeitig eine Festigung der natürlichen Hautbarriere des Stratum Corneum.

25

Gegenüber Vesikeln aus Phospholipiden zeigte die erfindungsgemäße Zusammensetzung neben einem erhöhten Sauerstofftransport an den gewünschten Wirkort auch eine noch bessere Hautverträglichkeit.

30

Die Wirkungsweise der Fluorcarbon enthaltenden Zusammensetzung gemäß der Erfindung beruht auf der Abgabe von Sauerstoff an unterversorgtes Gewebe über eine topische Applikation. Eine sinnvolle Anwendung ist auch denkbar für Fettgewebe, das mit Sauerstoff unterversorgt ist, wie auch für arteriosklerotisch bedingte Mangelversorgungen. Wie es weiter unten noch erläutert wird, eignet sich die erfindungsgemäße Zusammensetzung auch zur Sauerstoffversorgung von Diabetikerbeinen und Raucherbeinen. Hierbei handelt es sich um eine periphere Verschlusskrankheit, die zu einer Unterversorgung des Gewebes mit Blut und Sauerstoff führt.

35

Die Formulierung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung als Salben, Cremes, Lotionen und andere wässrige oder alkoholische dermatologische Darreichungsformen erfolgt in Abhängigkeit

- 5 -

vom Anwendungszweck, wobei der Fluorcarbongehalt und damit die Sauerstoffverfügbarkeit in breiten Grenzen variiert werden kann. Die Fluorcarbone können vor der Einarbeitung in alle dermatologischen Systeme wie z. B. Gele, Pasten, Puder, Salben, Cremes, Lotionen mit gasförmigem Sauerstoff partiell beladen bzw. gesättigt werden. Bereits die Sättigung mit dem Sauerstoff der atmosphärischen Luft durch die üblicherweise stattfindende Gleichgewichtseinstellung bietet eine höhere Sauerstoffkapazität als alle vergleichbaren bekannten Systeme. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann auch auf Verbände, Pflaster, Wundabdeckungen und sonstige mit der Haut in Berührung kommende Mittel aufgebracht werden. Sie kann beispielsweise auch als Spray appliziert werden.

Unter dem hier verwendeten Begriff "Fluorcarbone" werden perfluorierte oder hochfluorierte Kohlenstoffverbindungen oder Gemische verstanden, die in der Lage sind, Sauerstoff zu transportieren. Hochgradig fluorierte Kohlenwasserstoffverbindungen sind im Sinne dieser Erfindung solche, bei denen die meisten Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind, wie z. B. die Bis-F-(Alkyl)-ethene, die nachweislich chemisch und biologisch inert und damit untoxisch sind. Dies wird meist dann erreicht, wenn etwa bis zu 90% der Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind. Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Fluorcarbone, bei denen wenigstens 95% der Wasserstoffatome ersetzt sind, bevorzugter 98% und am bevorzugtesten 100%. Es können auch einzelne Fluoratome durch andere Halogenatome wie Brom oder Chlor ersetzt sein.

Eine Vielzahl von sauerstoffbindenden Fluorcarbonen eignet sich für die Verwendung in der erfindungsgemäßen kosmetischen Zusammensetzung. Beispiele für geeignete Fluorcarbone sind aliphatische geradkettige und verzweigte Fluoralkane, mono- oder bityklische und gegebenenfalls fluoral-  
kylsubstituierte Fluorcycloalkane, perfluorierte aliphatische oder bityklische Amine, Bis-  
(Perfluoral-  
kyl)-ethene oder deren Gemische. Besonders bevorzugt sind Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluorooctylbromid, Bis-Fluor-(butyl)-ethen und Bis-Fluor-(hexyl)-ethen oder C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>-Perfluoralkane. Ganz besonders bevorzugt ist Perfluordecalin. Fluorcarbon bzw. Fluorcarbongemische werden erfindungsgemäß in einer Menge von 5-50 Gew.-%, vorzugsweise 10-50 Gew.-%, besonders bevorzugt 15-25 Gew.-% eingesetzt, bezogen auf das Gesamtgewicht der kosmetischen Zusammensetzung.

Bezüglich der Wirkweise der erfindungsgemäß verwendeten Transportvesikel für den Sauerstofftransport in die Haut im Vergleich zu Liposomen aus Phospholipiden nehmen die Erfinder der vorliegenden Anmeldung folgenden Mechanismus an, der jedoch keine Bindungswirkung im Sinne einer Beschränkung dieser Anmeldung haben soll: Die Vesikel aus Sphingolipiden und/oder Galactolipiden der erfindungsgemäßen Zusammensetzung dringen zunächst in die oberen Hautschichten ein, wo sie dann aber mit diesen Hautschichten, insbesondere dem Stratum Corneum verschmelzen und die Wirksubstanz freigeben. Die Vesikel wirken Okklusiv, d. h. sie bilden eine Barriere gegen den Rücktransport der freigesetzten Wirksubstanz bzw. des Sauerstoffs. Der Sauerstoff wandert bzw.

- 6 -

diffundiert weiter in tiefere Hautschichten unterhalb des Stratum Corneum, wo er dann seine vorteilhafte Wirkung entfalten kann. Im Gegensatz dazu bleiben Liposome aus Phospholipiden im wesentlichen stabil und penetrieren bzw. durchwandern die Haut als Vesikel. Die Freisetzung der Wirksubstanz aus den Liposomen ist aufgrund ihrer hohen Stabilität geringer als bei den erfindungsgemäß verwendeten Vesikeln, wodurch sich auch die verbesserte Wirkung der erfindungsgemäß verwendeten Vesikel erklärt.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen kosmetischen Zusammensetzung sind die Sphingolipide bzw. Ceramide unter neutralen Glycosphingolipiden, wie Cerebrosiden, Galactocerebrosiden, Glucocerebrosiden und Sulfatiden ausgewählt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen kosmetischen Zusammensetzung sind die Galactolipide unter Monogalactosyldiacylglycerol und Digalactosyldiacylglycerol ausgewählt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen kosmetischen Zusammensetzung sind die Vesikel in der Zusammensetzung als Vesikel mit Lipiddoppelschicht-Membranen enthalten.

Die erfindungsgemäße kosmetische Zusammensetzung kann mit Vorteil weitere dermatologisch geeignete Zusatzstoffe, Emulgiermittel, Konservierungsmittel, Trägersubstanzen, Lösungsvermittler, Verdicker und/oder Stabilisatoren enthalten.

Besonders bevorzugt enthält die erfindungsgemäße kosmetische Zusammensetzung weiterhin 5-20 Gew.-% Öle und/oder Wachse, vorzugsweise pflanzliche Öle und/oder pflanzliche Wachse. Ganz besonders bevorzugt ist Jojoba-Öl, welches ein besonders angenehmes Hautgefühl beim Auftragen der kosmetischen Zusammensetzung vermittelt. Ebenfalls geeignet ist Sonnenblumenöl. Zweckmäßigerweise werden die Sphingolipide und/oder Galactolipide in der Form einer Lösung in Öl in die erfindungsgemäße kosmetische Zusammensetzung eingebracht. Eine solche Öl-Lösung enthält zweckmäßigerweise 10-20 Gew.-% Sphingolipide und/oder Galactolipide in Öl.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße kosmetische Zusammensetzung weiterhin 10-50 Gew.-% Alkohole, vorzugsweise Glycerin, Ethanol und/oder Glycole, wie 1,2-Pentylenglycol, 1,3-Butylenglycol oder 1,2-Pentylenglycol. Glycerin ist in der erfindungsgemäßen kosmetischen Zusammensetzung vorzugsweise in einer Menge von 10-20 Gew.-%, besonders bevorzugt von 14-18 Gew.-% enthalten. Glycerin wirkt feuchtigkeitsspendend für die Haut und stabilisiert die erfindungsgemäße Zusammensetzung. Ethanol und/oder 1,2-Pentylenglycol, 1,3-Butylenglycol bzw. 1,2-Pentylenglycol werden vorzugsweise in einer Menge von 5-30 Gew.-%, be-

- 7 -

sonders bevorzugt 15-25 Gew.-% eingesetzt. Die Glycole wirken feuchtigkeitsspendend und als Lösungsvermittler. Weiterhin besitzen sie ein antimikrobielles Wirkspektrum.

5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße kosmetische Zusammensetzung weiterhin 0,5 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt 1,0 bis 3,0 Gew.-% eines Polyethylenglycol-Fettsäureglycerides, vorzugsweise eines Fettsäureglycerides von Polyethylenglycol-25 bis Polyethylenglycol-75. Besonders bevorzugt ist das Fettsäureglycerid ein Shea-Butter-Glycerid. Alternativ eignet sich aber auch Kokosnuß-Glycerid oder andere Ölglyceride. Die Polyethylenglycol-Fettsäureglyceride bewirken eine sterische Abschirmung der Transportvesikel  
10 in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung und führen somit zu einer Stabilisierung der Vesikelsuspension.

Je nach Zusammensetzung kann es zweckmäßig oder notwendig sein, der erfindungsgemäßen kosmetischen Zusammensetzung weiterhin Konservierungsmittel und/oder Verdickungsmittel zuzusetzen. Konservierungsmittel können dabei in einer Menge von 0,01 bis 1 Gew.-%, Verdickungsmittel in einer Menge von 0,05 bis 2 Gew.-% zugesetzt werden. Besonders bevorzugt sind jedoch konservierungsmittelfreie Zusammensetzungen.  
15

In einer weiteren Ausführungsform der kosmetischen bzw. pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung enthält die Zusammensetzung weiterhin natürliches oder synthetisches Capsaicin (Nonylsäurevanillylamid), vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,2 bis 0,6 Gew.-%, und/oder Nicotinsäure und/oder Nicotinsäureamid und/oder Nicotinsäureester, vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 3 Gew.-%. Aufgrund der analgetischen und durchblutungsfördernden Wirkung der vorgenannten Wirkstoffe kann diese Ausführungsform der erfindungsgemäßen  
20 Zusammensetzung mit Vorteil zur Regenerierung und Verbesserung der Zustände von Diabetikerbeinen und Raucherbeinen eingesetzt werden. Bei Diabetiker- und Raucherbeinen ist die Sauerstoffversorgung gegenüber dem Normalzustand stark eingeschränkt bzw. gestört. Durch die Anwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann dieser Sauerstoffmangel wenigstens teilweise ausgeglichen und die Begleitbeschwerden können gelindert werden. Die gleichzeitige Auslieferung der vorgenannten Wirkstoffe dieser Ausführungsform der Erfindung führt zur Erzeugung von  
30 Wärme, was die Regeneration fördert.

Die Erfindung wird nun anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

#### 35 BEISPIEL 1

Eine erfindungsgemäß besonders bevorzugte kosmetische Zusammensetzung für die Hautbehandlung enthält:

- 8 -

	20,0 Gew.-%	1,2-Propylenglycol,
	16,0 Gew.-%	Glycerin,
	10,0 Gew.-%	Sphingolipid-Öl/Wachs-Lösung (15 Gew.-% Glycosphingolipide in Jojoba-Öl),
5	2,0 Gew.-%	Polyethylenglycol-75-Shea-Butter-Glyceride,
	0,2 Gew.-%	Xanthan Gum,
	20,0 Gew.-%	Perfluordecalin,
	0,05 Gew.-%	Konservierungsmittel (Euxyl K702®, Schülke&Mayr, DE )
	ad 100 Gew.-%	Wasser.

10

Zur Herstellung dieser Zusammensetzung werden 1,2-Propylenglycol und Glycerin sorgfältig homogen gemischt und in einem Becherglas vorgelegt (klare, farblose, leicht viskose Lösung). Unter Tur-

raxieren (= Homogenisieren unter Verwendung eines Turrax-Homogenisators bei 10.000 U/min) werden nacheinander die Sphingolipid-Öl/Wachs-Lösung, das Polyethylenglycol-75-Shea-Butter-

15 Glycerid und Xanthan Gum eingearbeitet. Die viskose, hellbeige Lösung wird anschließend für weitere 20 min. nachhomogenisiert. Unter weiterem stetigem Turraxieren (ca. 10.000 U/min) wird das

Perfluordecalin eingearbeitet und solange weiter homogenisiert, bis eine weiße, homogene Emulsion entsteht. Nun wird unter Turraxieren (ca. 10.000 U/min) das Wasser zugefügt. Die weiße Lösung wird anschließend für weitere 20 min. nachhomogenisiert und abschließend konserviert. Der pH-

20 Wert der Emulsion wird erforderlichenfalls mit Natronlauge auf pH 4,5 bis 6,5 eingestellt. Die gemessene Vesikelgröße in der kosmetischen Zusammensetzung betrug 150 bis 300 nm.

**BEISPIEL 2**

25 Eine weitere erfindungsgemäße Zusammensetzung für Diabetiker- und Raucherbeine enthält:

	20,0 Gew.-%	1,2-Propylenglycol,
	16,0 Gew.-%	Glycerin,
	10,0 Gew.-%	Sphingolipid-Öl/Wachs-Lösung (15 Gew.-% Glycosphingolipide in Sonnenblumenöl),
30	2,0 Gew.-%	Polyethylenglycol-75-Shea-Butter-Glyceride,
	0,2 Gew.-%	Xanthan Gum,
	0,5 Gew.-%	Nonylsäurevanillylamid,
	20,0 Gew.-%	Perfluordecalin,
35	0,05 Gew.-%	Konservierungsmittel (Euxyl K702®, Schülke&Mayr, DE ),
	ad 100 Gew.-%	Wasser.

Zur Herstellung dieser Zusammensetzung werden 1,2-Propylenglycol und Glycerin sorgfältig homogen gemischt und in einem Becherglas vorgelegt. In dieser Mischung wird das Nonylsäurevanillyla-



- 9 -

mid vollständig gelöst (klare, fast farblose, leicht viskose Lösung). Unter Turraxieren (= Homogenisieren unter Verwendung eines Turrax-Homogenisators bei 10.000 U/min) werden nacheinander die Sphingolipid-Öl/Wachs-Lösung, das Polyethylenglycol-75-Shea-Butter-Glycerid und Xanthan Gum eingearbeitet. Die viskose, hellbeige Lösung wird anschließend für weitere 20 min. nachhomogenisiert. Unter weiterem stetigem Turraxieren (ca. 10.000 U/min) wird das Perfluordecalin eingearbeitet und solange weiter homogenisiert, bis eine weiße, homogene Emulsion entsteht. Nun wird unter Turraxieren (ca. 10.000 U/min) das Wasser zugefügt. Die weiße Lösung wird anschließend für weitere 20 min. nachhomogenisiert und abschließend konserviert. Der pH-Wert der Emulsion wird erforderlichenfalls mit Natronlauge auf pH 4,5 bis 6,5 eingestellt. Die gemessene Vesikelgröße in der kosmetischen Zusammensetzung betrug 200 bis 450 nm.

### BEISPIEL 3

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen kosmetischen Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 wurde hinsichtlich des Sauerstofftransports durch die Haut an sechs gesunden weiblichen Probanden im Alter zwischen 20 und 50 Jahren untersucht. Aus einer früheren Studie von C. Artmann et al. (SÖFW Journal 15, 1993, S. 6-8), in welcher der Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) an 361 Probanden festgestellt worden war, wurde gezeigt, daß männliche Probanden deutlich niedrigere  $pO_2$ -Werte aufwiesen als weibliche Probanden. Im vorliegenden Experiment wurden die Messungen der transkutanen Sauerstoffpartialdrücke ( $pO_2$ ) an der Innenseite des Unterarms mit einer polarographischen Sonde (Clark-Methode) durchgeführt. Die transkutanen Sauerstoffpartialdrücke wurden als "mm Hg" mit einem OMED  $pO_2$ -Analytiker (Bretzfeld, Deutschland) aufgezeichnet. Zur Erzeugung einer örtlichen Arterialisierung wurde der Sensor auf eine konstante Temperatur von 42°C (leicht hyperthermisch) erwärmt, wodurch der Sensor eine quantitative Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks im Bereich des arterialisierten Hautgewebes erlaubt. Der Ausgangswert des Sauerstoffpartialdrucks ohne Behandlung mit der erfindungsgemäßen kosmetischen Zusammensetzung wurde nach 20 Minuten gemessen. Anschließend wurden auf jeweils einen Arm der Probanden 5 µl der erfindungsgemäßen kosmetischen Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 auf einen Hautbereich von 1 cm<sup>2</sup> aufgetragen und der jeweils andere Arm als Kontrolle unbehandelt gelassen. Das Experiment wurde um 9.00 Uhr vormittags begonnen, und über einen Zeitraum von sechs Stunden wurde in Abständen von jeweils 1,5 Stunden die Veränderung des Sauerstoffpartialdrucks gemessen. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt.

Die Daten zeigen, daß der transkutane Sauerstoffdruck stark tageszeitabhängig ist. Während der Mittagszeit wurden in allen Probanden sehr niedrige Werte des Sauerstoffpartialdrucks beobachtet. Am Nachmittag stieg der Sauerstoffpartialdruck bei allen Probanden wieder an. Die Ergebnisse in Tabelle 1, welche Durchschnittswerte der Messungen an allen sechs Probanden wiedergeben, zeigen eine deutliche Erhöhung der Sauerstoffkonzentration in den tieferen Hautschichten bereits nach

- 10 -

- 1,5 Stunden. Die signifikante Erhöhung des Sauerstoffgehalts in den mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung behandelten Hautpartien gegenüber der unbehandelten Haut blieb über den Zeitraum von sechs Stunden des Experiments im wesentlichen gleich. Der Unterschied im Sauerstoffpartialdruck zwischen behandelter und unbehandelter Haut betrug im Durchschnitt etwa 9 mm Hg, was einem Wert entspricht, der durch die Inhalation von reinem Sauerstoff erzielt werden kann. Bereits durch den einmaligen Auftrag der erfindungsgemäßen kosmetischen Zusammensetzung konnte somit eine deutliche Erhöhung der Sauerstoffkonzentration in der Haut erzielt werden.

TABELLE 1

Zeit [h]	Tageszeit	unbehandelt pO <sub>2</sub> [mm Hg]	behandelt pO <sub>2</sub> [mm Hg]
0	9:00	86	86
1,5	10:30	83	91
3	12:00	79	88
4,5	13:30	72	81
6	15:00	77	86

- 11 -

**Patentansprüche**

1. Kosmetische Zusammensetzung zur Unterstützung des Sauerstofftransports in die Haut mit Vesikeln als Träger für den Sauerstofftransport,  
5 **dadurch gekennzeichnet, dass** die Zusammensetzung  
1 bis 50 Gew.-% membranbildende Sphingolipide und/oder Galactolipide und  
5 bis 50 Gew.-% mit Sauerstoff beladenem Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch enthält.
2. Kosmetische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die  
10 Sphingolipide unter neutralen Glycosphingolipiden, wie Cerebrosiden, Galactocerebrosiden, Glucocerebrosiden und Sulfatiden, ausgewählt sind.
3. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorausgegangenen Ansprüche, dadurch  
15 gekennzeichnet, dass die Galactollipide unter Monogalactosyldiacylglycerol und Digalactosyldiacylglycerol ausgewählt sind.
4. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorausgegangenen Ansprüche, dadurch  
gekennzeichnet, dass die Vesikel in der Zusammensetzung als Vesikel mit Lipiddoppel-  
20 schicht-Membranen enthalten sind.
5. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorausgegangenen Ansprüche, dadurch  
gekennzeichnet, dass die Vesikel in der Zusammensetzung als Nanopartikel bzw. Nanoe-  
mulsion, vorzugsweise mit Lipideinzelschicht-Membranen, enthalten sind.
- 25 6. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorausgegangenen Ansprüche, dadurch  
gekennzeichnet, dass das Fluorcarbon Perfluordecalin ist.
7. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorausgegangenen Ansprüche, dadurch  
gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung weiterhin 5 bis 20 Gew.-% Öle und/oder  
30 Wachse, vorzugsweise pflanzliche Öle und/oder pflanzliche Wachse, besonders bevorzugt Jojoba-Öl enthält.
8. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorausgegangenen Ansprüche, dadurch  
gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung weiterhin natürliches oder synthetisches  
35 Capsaicin (Nonylsäurevanillylamid), vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-%, be-  
sonders bevorzugt in einer Menge von 0,2 bis 0,6 Gew.-%, und/oder Nicotinsäure und/oder  
Nicotinsäureamid und/oder Nicotinsäureester, vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 5  
Gew.-%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 3 Gew.-% enthält.

- 12 -

9. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorausgegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung weiterhin 10 bis 50 Gew.-% Alkohole, vorzugsweise Glycerin, Ethanol und/oder Glycole, wie 1,2-Propylenglycol, 1,3-Butylenglycol oder 1,2-Pentylenglycol, enthält.
- 5
10. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorausgegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung weiterhin 0,5 bis 5 Gew.-% eines Polyethylenglycol-Fettsäureglycerides, vorzugsweise eines Fettsäureglycerides von Polyethylenglycol-25 bis Polyethylenglycol-75, enthält.
- 10
11. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorausgegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung weiterhin Konservierungsmittel in einer Menge von 0,01 bis 1,0 Gew.-% und/oder Verdickungsmittel in einer Menge von 1,0 bis 2,0 Gew.-% enthält.
- 15
12. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der vorausgegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung
- |   |  |
|---|--|
| 5 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 15 bis 25 Gew.-%  | 1,2-Propylenglycol,                        |
| 10 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 14 bis 18 Gew.-% | Glycerin,                                  |
| 5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 7 bis 15 Gew.-%   | Sphingolipid-Öl/Wachs-Lösung,              |
| 0,5 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 3 Gew.-%   | Polyethylenglycol-75-Shea-Butter-Glycerid, |
| 10 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 15 bis 25 Gew.-% | Perfluordecalin und                        |
| ad 100 Gew.-% Wasser                            |  |
- 20
- 25 enthält, wobei die Sphingolipid-Öl/Wachs-Lösung im wesentlichen aus einer Lösung von 10 bis 20 Gew.-% Ceramiden und/oder Glycosphingolipiden in Ölen und/oder Wachsen, vorzugsweise pflanzlichen Ölen und/oder pflanzlichen Wachsen, besonders bevorzugt Jojoba-Öl besteht.

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K9/127 A61K7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 705 187 A (UNGER EVAN C) 6 January 1998 (1998-01-06) column 8, line 57 - line 59 column 15, line 5 - line 31 Ansprüche	1, 2, 4-6
Y	----- WO 95/20945 A (KARLSHAMNS LIPIDTEKNIK AB ; CARLSSON ANDERS (SE); HERSLOEF BENGT (SE)) 10 August 1995 (1995-08-10) page 3, paragraph 3 - page 8, paragraph 1 example 5 claims 1-17 ----- -/--	1, 3-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2004

Date of mailing of the international search report

18/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paloniemi Legland, R

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 198 10 999 A (SCHAEFER KORTING MONIKA ; DERMAPHARM GMBH (DE); KLEUSER BURKHARD (DE);) 16 September 1999 (1999-09-16) page 2, line 7 - line 10 page 2, line 38 - line 46 page 3, line 40 page 3, line 57 example 1	1,2,4-11
Y	FR 2 627 385 A (SEROBIOLOGIQUES LAB SA) 25 August 1989 (1989-08-25) page 1, line 14 - line 18 page 7, line 21 - page 8, line 2 examples 2,4,11 claim 6	1,2,4-11
Y	DE 41 27 442 A (ZENTRALINSTITUT FUER ANORGANIS) 18 February 1993 (1993-02-18) column 1, line 1 - line 23 column 2, line 26 - line 33 column 3, line 9 Ansprüche	1-11
Y	EP 0 647 131 A (LANCASTER GROUP AG) 12 April 1995 (1995-04-12) cited in the application page 3, line 1 - line 4 page 3, line 34 page 4, line 2 example 2 claims 1-12	1-11
Y	EP 1 051 979 A (CARILENE LAB) 15 November 2000 (2000-11-15) paragraph '0027! - paragraph '0029!	8
A	EP 0 665 002 A (OREAL) 2 August 1995 (1995-08-02)	

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5705187	A	06-01-1998	US 5773024 A	30-06-1998
			US 5542935 A	06-08-1996
			US 5580575 A	03-12-1996
			US 5228446 A	20-07-1993
			US 5088499 A	18-02-1992
			US 5585112 A	17-12-1996
			US 5469854 A	28-11-1995
			AT 270879 T	15-07-2004
			AU 721923 B2	20-07-2000
			AU 5375596 A	23-10-1996
			BR 9604786 A	07-07-1998
			CA 2217494 A1	10-10-1996
			CN 1180310 A , B	29-04-1998
			DE 69632907 D1	19-08-2004
			EP 0818989 A1	21-01-1998
			JP 11508871 T	03-08-1999
			RU 2181998 C2	10-05-2002
			WO 9631196 A1	10-10-1996
			AT 235228 T	15-04-2003
			AT 270878 T	15-07-2004
			AU 1004399 A	04-03-1999
			AU 2185095 A	19-06-1995
			AU 708341 B2	05-08-1999
			AU 3146595 A	29-03-1996
			BR 9509011 A	30-09-1997
			CA 2177713 A1	08-06-1995
			CA 2200061 A1	21-03-1996
			CN 1158082 A , B	27-08-1997
			DE 69432358 D1	30-04-2003
			DE 69432358 T2	19-02-2004
			DE 69533261 D1	19-08-2004
			EP 0740528 A1	06-11-1996
			EP 0788348 A1	13-08-1997
			JP 10505900 T	09-06-1998
			JP 9506098 T	17-06-1997
			US 6551576 B1	22-04-2003
			WO 9515118 A1	08-06-1995
			WO 9608234 A1	21-03-1996
			US 6315981 B1	13-11-2001
			US 5733572 A	31-03-1998
			US 5922304 A	13-07-1999
			US 6088613 A	11-07-2000
			US 5656211 A	12-08-1997
			US 6461586 B1	08-10-2002
			US 6146657 A	14-11-2000
			US 6039557 A	21-03-2000
			AT 233574 T	15-03-2003
			AU 696056 B2	27-08-1998
			AU 6953794 A	03-01-1995
			AU 683900 B2	27-11-1997
WO 9520945	A	10-08-1995	SE 517678 C2	02-07-2002
			AT 201981 T	15-06-2001
			AT 224704 T	15-10-2002
			AT 201980 T	15-06-2001
			AU 691248 B2	14-05-1998
			AU 1723395 A	21-08-1995
			AU 691249 B2	14-05-1998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9520945	A	AU 1723495 A	21-08-1995
		AU 691250 B2	14-05-1998
		AU 1723595 A	21-08-1995
		BR 9506681 A	18-11-1997
		CA 2182575 A1	10-08-1995
		CA 2182576 A1	10-08-1995
		CA 2182577 A1	10-08-1995
		CN 1140405 A ,B	15-01-1997
		CN 1140406 A ,B	15-01-1997
		CN 1144478 A ,B	05-03-1997
		CZ 9602215 A3	13-11-1996
		DE 69521300 D1	19-07-2001
		DE 69521300 T2	02-05-2002
		DE 69521338 D1	19-07-2001
		DE 69521338 T2	28-02-2002
		DE 69528355 D1	31-10-2002
		DE 69528355 T2	15-05-2003
		DE 797432 T1	19-02-1998
		DK 797432 T3	03-09-2001
		DK 744939 T3	03-02-2003
		DK 743851 T3	03-09-2001
		EE 3220 B1	15-10-1999
		EP 0797432 A1	01-10-1997
		EP 0744939 A1	04-12-1996
		EP 0743851 A1	27-11-1996
		ES 2107397 T1	01-12-1997
		ES 2183865 T3	01-04-2003
		ES 2158084 T3	01-09-2001
		FI 963064 A	30-09-1996
		FI 963065 A	30-09-1996
		FI 963066 A	30-09-1996
		GR 97300049 T1	30-01-1998
		HU 75464 A2	28-05-1997
		HU 75470 A2	28-05-1997
		HU 75459 A2	28-05-1997
		JP 3117145 B2	11-12-2000
		JP 9508413 T	26-08-1997
		JP 3203358 B2	27-08-2001
		JP 9508414 T	26-08-1997
		JP 3203359 B2	27-08-2001
		JP 9508415 T	26-08-1997
		KR 220546 B1	15-09-1999
		LV 11726 A ,B	20-04-1997
DE 19810999	A	DE 19810999 A1	16-09-1999
		AT 206052 T	15-10-2001
		CA 2323887 A1	23-09-1999
		DE 59900286 D1	31-10-2001
		WO 9947145 A1	23-09-1999
		EP 1064002 A1	03-01-2001
		ES 2165233 T3	01-03-2002
		JP 2002506825 T	05-03-2002
FR 2627385	A	FR 2609393 A1	15-07-1988
		FR 2627385 A1	25-08-1989
DE 4127442	A	DE 4127442 A1	18-02-1993
		CH 684628 A5	15-11-1994



Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0647131	A	12-04-1995	DE 4221268 A1	05-01-1994
			AU 668399 B2	02-05-1996
			AU 4307893 A	24-01-1994
			DE 59301122 D1	18-01-1996
			EP 0647131 A1	12-04-1995
			FI 946056 A	23-12-1994
			GR 3018338 T3	31-03-1996
			HK 1002699 A1	11-09-1998
			JP 7508006 T	07-09-1995
			NO 944959 A	21-12-1994
			PL 172326 B1	30-09-1997
			SK 156794 A3	11-07-1995
			US 5637318 A	10-06-1997
			AT 131040 T	15-12-1995
			CA 2138974 A1	06-01-1994
			CZ 9403266 A3	12-07-1995
			WO 9400109 A1	06-01-1994
			DK 647131 T3	08-01-1996
			ES 2083286 T3	01-04-1996
			HU 68947 A2	28-08-1995
			HU 9500296 A3	28-09-1995
			IL 105945 A	13-07-1997
			NZ 252999 A	24-06-1997
			ZA 9304571 A	31-01-1994
EP 1051979	A	15-11-2000	FR 2793410 A1	17-11-2000
			EP 1051979 A1	15-11-2000
			US 6416767 B1	09-07-2002
EP 0665002	A	02-08-1995	FR 2714600 A1	07-07-1995
			AT 144133 T	15-11-1996
			BR 9405483 A	19-09-1995
			CA 2138874 A1	01-07-1995
			DE 69400746 D1	21-11-1996
			DE 69400746 T2	13-02-1997
			EP 0665002 A1	02-08-1995
			ES 2095732 T3	16-02-1997
			HU 71733 A2	29-01-1996
			JP 2674961 B2	12-11-1997
			JP 8034722 A	06-02-1996
			PL 306583 A1	10-07-1995
			RU 2120794 C1	27-10-1998
			US 5601833 A	11-02-1997

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/127 A61K7/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 705 187 A (UNGER EVAN C) 6. Januar 1998 (1998-01-06) Spalte 8, Zeile 57 - Zeile 59 Spalte 15, Zeile 5 - Zeile 31 Ansprüche	1, 2, 4-6
Y	WO 95/20945 A (KARLSHAMNS LIPIDTEKNIK AB ; CARLSSON ANDERS (SE); HERSLOEF BENGT (SE)) 10. August 1995 (1995-08-10) Seite 3, Absatz 3 - Seite 8, Absatz 1 Beispiel 5 Ansprüche 1-17 ----- -/--	1, 3-11

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
  - \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  - \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
  - \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  - \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  - \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
  - \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
  - \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
  - \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
  - \*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
10. November 2004	18/11/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Paloniemi Legland, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 198 10 999 A (SCHAEFER KORTING MONIKA ; DERMAPHARM GMBH (DE); KLEUSER BURKHARD (DE);) 16. September 1999 (1999-09-16) Seite 2, Zeile 7 - Zeile 10 Seite 2, Zeile 38 - Zeile 46 Seite 3, Zeile 40 Seite 3, Zeile 57 Beispiel 1 -----	1,2,4-11
Y	FR 2 627 385 A (SEROBIOLOGIQUES LAB SA) 25. August 1989 (1989-08-25) Seite 1, Zeile 14 - Zeile 18 Seite 7, Zeile 21 - Seite 8, Zeile 2 Beispiele 2,4,11 Anspruch 6 -----	1,2,4-11
Y	DE 41 27 442 A (ZENTRALINSTITUT FUER ANORGANIS) 18. Februar 1993 (1993-02-18) Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 23 Spalte 2, Zeile 26 - Zeile 33 Spalte 3, Zeile 9 Ansprüche -----	1-11
Y	EP 0 647 131 A (LANCASTER GROUP AG) 12. April 1995 (1995-04-12) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 1 - Zeile 4 Seite 3, Zeile 34 Seite 4, Zeile 2 Beispiel 2 Ansprüche 1-12 -----	1-11
Y	EP 1 051 979 A (CARILENE LAB) 15. November 2000 (2000-11-15) Absatz '0027! - Absatz '0029! -----	8
A	EP 0 665 002 A (OREAL) 2. August 1995 (1995-08-02) -----	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5705187	A	06-01-1998	US 5773024 A	30-06-1998
			US 5542935 A	06-08-1996
			US 5580575 A	03-12-1996
			US 5228446 A	20-07-1993
			US 5088499 A	18-02-1992
			US 5585112 A	17-12-1996
			US 5469854 A	28-11-1995
			AT 270879 T	15-07-2004
			AU 721923 B2	20-07-2000
			AU 5375596 A	23-10-1996
			BR 9604786 A	07-07-1998
			CA 2217494 A1	10-10-1996
			CN 1180310 A ,B	29-04-1998
			DE 69632907 D1	19-08-2004
			EP 0818989 A1	21-01-1998
			JP 11508871 T	03-08-1999
			RU 2181998 C2	10-05-2002
			WO 9631196 A1	10-10-1996
			AT 235228 T	15-04-2003
			AT 270878 T	15-07-2004
			AU 1004399 A	04-03-1999
			AU 2185095 A	19-06-1995
			AU 708341 B2	05-08-1999
			AU 3146595 A	29-03-1996
			BR 9509011 A	30-09-1997
			CA 2177713 A1	08-06-1995
			CA 2200061 A1	21-03-1996
			CN 1158082 A ,B	27-08-1997
			DE 69432358 D1	30-04-2003
			DE 69432358 T2	19-02-2004
			DE 69533261 D1	19-08-2004
			EP 0740528 A1	06-11-1996
			EP 0788348 A1	13-08-1997
			JP 10505900 T	09-06-1998
			JP 9506098 T	17-06-1997
			US 6551576 B1	22-04-2003
			WO 9515118 A1	08-06-1995
			WO 9608234 A1	21-03-1996
			US 6315981 B1	13-11-2001
			US 5733572 A	31-03-1998
			US 5922304 A	13-07-1999
			US 6088613 A	11-07-2000
			US 5656211 A	12-08-1997
			US 6461586 B1	08-10-2002
			US 6146657 A	14-11-2000
			US 6039557 A	21-03-2000
			AT 233574 T	15-03-2003
			AU 696056 B2	27-08-1998
			AU 6953794 A	03-01-1995
			AU 683900 B2	27-11-1997
WO 9520945	A	10-08-1995	SE 517678 C2	02-07-2002
			AT 201981 T	15-06-2001
			AT 224704 T	15-10-2002
			AT 201980 T	15-06-2001
			AU 691248 B2	14-05-1998
			AU 1723395 A	21-08-1995
			AU 691249 B2	14-05-1998

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9520945	A		AU 1723495 A	21-08-1995
			AU 691250 B2	14-05-1998
			AU 1723595 A	21-08-1995
			BR 9506681 A	18-11-1997
			CA 2182575 A1	10-08-1995
			CA 2182576 A1	10-08-1995
			CA 2182577 A1	10-08-1995
			CN 1140405 A ,B	15-01-1997
			CN 1140406 A ,B	15-01-1997
			CN 1144478 A ,B	05-03-1997
			CZ 9602215 A3	13-11-1996
			DE 69521300 D1	19-07-2001
			DE 69521300 T2	02-05-2002
			DE 69521338 D1	19-07-2001
			DE 69521338 T2	28-02-2002
			DE 69528355 D1	31-10-2002
			DE 69528355 T2	15-05-2003
			DE 797432 T1	19-02-1998
			DK 797432 T3	03-09-2001
			DK 744939 T3	03-02-2003
			DK 743851 T3	03-09-2001
			EE 3220 B1	15-10-1999
			EP 0797432 A1	01-10-1997
			EP 0744939 A1	04-12-1996
			EP 0743851 A1	27-11-1996
			ES 2107397 T1	01-12-1997
			ES 2183865 T3	01-04-2003
			ES 2158084 T3	01-09-2001
			FI 963064 A	30-09-1996
			FI 963065 A	30-09-1996
			FI 963066 A	30-09-1996
			GR 97300049 T1	30-01-1998
			HU 75464 A2	28-05-1997
			HU 75470 A2	28-05-1997
			HU 75459 A2	28-05-1997
			JP 3117145 B2	11-12-2000
			JP 9508413 T	26-08-1997
			JP 3203358 B2	27-08-2001
			JP 9508414 T	26-08-1997
			JP 3203359 B2	27-08-2001
			JP 9508415 T	26-08-1997
			KR 220546 B1	15-09-1999
			LV 11726 A ,B	20-04-1997
DE 19810999	A	16-09-1999	DE 19810999 A1	16-09-1999
			AT 206052 T	15-10-2001
			CA 2323887 A1	23-09-1999
			DE 59900286 D1	31-10-2001
			WO 9947145 A1	23-09-1999
			EP 1064002 A1	03-01-2001
			ES 2165233 T3	01-03-2002
			JP 2002506825 T	05-03-2002
FR 2627385	A	25-08-1989	FR 2609393 A1	15-07-1988
			FR 2627385 A1	25-08-1989
DE 4127442	A	18-02-1993	DE 4127442 A1	18-02-1993
			CH 684628 A5	15-11-1994

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0647131	A	12-04-1995	DE 4221268 A1 05-01-1994
			AU 668399 B2 02-05-1996
			AU 4307893 A 24-01-1994
			DE 59301122 D1 18-01-1996
			EP 0647131 A1 12-04-1995
			FI 946056 A 23-12-1994
			GR 3018338 T3 31-03-1996
			HK 1002699 A1 11-09-1998
			JP 7508006 T 07-09-1995
			NO 944959 A 21-12-1994
			PL 172326 B1 30-09-1997
			SK 156794 A3 11-07-1995
			US 5637318 A 10-06-1997
			AT 131040 T 15-12-1995
			CA 2138974 A1 06-01-1994
			CZ 9403266 A3 12-07-1995
			WO 9400109 A1 06-01-1994
			DK 647131 T3 08-01-1996
			ES 2083286 T3 01-04-1996
			HU 68947 A2 28-08-1995
			HU 9500296 A3 28-09-1995
			IL 105945 A 13-07-1997
			NZ 252999 A 24-06-1997
			ZA 9304571 A 31-01-1994
EP 1051979	A	15-11-2000	FR 2793410 A1 17-11-2000
			EP 1051979 A1 15-11-2000
			US 6416767 B1 09-07-2002
EP 0665002	A	02-08-1995	FR 2714600 A1 07-07-1995
			AT 144133 T 15-11-1996
			BR 9405483 A 19-09-1995
			CA 2138874 A1 01-07-1995
			DE 69400746 D1 21-11-1996
			DE 69400746 T2 13-02-1997
			EP 0665002 A1 02-08-1995
			ES 2095732 T3 16-02-1997
			HU 71733 A2 29-01-1996
			JP 2674961 B2 12-11-1997
			JP 8034722 A 06-02-1996
			PL 306583 A1 10-07-1995
			RU 2120794 C1 27-10-1998
			US 5601833 A 11-02-1997